

# Гипертриглицеридемия, цели липидоднижающей терапии

В.В. Бугаенко, В.В. Товстуха

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, липидный состав, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, липидоднижающие препараты, факторы сердечно-сосудистого риска

На данном этапе существуют противоречивые мнения о роли триглицеридов (ТГ) как фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). По результатам Фремингемского исследования, уровень среднего содержания холестерина в популяции был связан с риском развития ИБС в большей степени, чем гипертриглицеридемия. Но к настоящему времени уже накопилось много данных, подтверждающих, что даже при достижении оптимального уровня общего холестерина (ОХС) сыворотки крови у части пациентов наблюдают дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса. Это свидетельствует о том, что процесс атерогенеза определяется не только гиперхолестеринемией.

В исследовании [20] приняли участие 19 843 пациента с ИБС, которым проводили терапию статинами в течение 2–3 лет. Показано, что у одной трети больных сохранялся повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и выше. Из них у 46 % отмечено снижение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение уровня ТГ. При этом риск сердечно-сосудистых осложнений был на 24 % выше, чем у лиц без таких нарушений. В результате сделан вывод, что, несмотря на терапию статинами, пониженный уровень ХС ЛПВП и увеличенное содержание ТГ также ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [12, 25].

Значение уровня ХС ЛПНП в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса не вызывает сомнений, но, учитывая наличие трех типов частиц ЛПНП (больших, средних и

малых), можно предположить, что они отличаются между собой и по степени атерогенности.

В специально спланированном исследовании Physicians Health Study, участниками которого были врачи мужского пола в возрасте 40–48 лет (n=14 916), 266 лиц перенесли инфаркт миокарда (ИМ), и у них по сравнению с контрольной группой (n=308), отобранной случайным образом среди здоровых лиц, средний диаметр частиц ЛПНП был достоверно меньшим (соответственно 25,6 и 25,9 нм;  $P<0,001$ ). Для перенесших ИМ также было характерно наличие более высокого уровня ТГ (соответственно 1,90 и 1,49 ммоль/л;  $P<0,001$ ). При анализе полученных данных с учетом других факторов риска у этой группы больных, перенесших ИМ, независимая роль малых частиц ЛПНП как индикатора повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не отмечена. Но при этом сохранялась прямая линейная связь между содержанием ТГ и величиной риска возникновения ИМ. Среди обследованных с наиболее высоким содержанием ТГ по сравнению с теми, у кого данный показатель был самым низким, частота возникновения ИМ была в 2,5 раза выше. Авторы сделали вывод, что содержание ТГ в плазме крови является значимым и независимым фактором риска возникновения ИМ.

На рисунке приведена схема атерогенных последствий гипертриглицеридемии.

Установлено, что у лиц с высоким уровнем глюкозы крови натощак и после нагрузки – выше частота выявления гипертриглицеридемии и смертность от ССЗ [10, 15]. Бессимптомная гипергликемия как фактор риска возникновения смерти от ИБС имеет особенно большое значение для женщин [19]. При увеличении уровня

гликозилированного гемоглобина на 1 % риск развития ССЗ возрастает на 10 % [11].

По данным III Национального исследования здоровья и питания в США, 69 % пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа имеют нарушения липидного обмена. Изменения липидного состава у этой категории пациентов настолько характерны, что получили название «диабетической дислипидемии» [24], для которой характерны количественные и качественные изменения липидного спектра: гипертриглицеридемия, увеличение процентного содержания «малых, плотных» ЛПНП и снижение уровня ЛПВП.

Одним из основных звеньев патогенеза дислипидемии является усиленная мобилизация свободных жирных кислот из периферических адипоцитов в печень, где на фоне снижения активности фермента липопротеиназы, которая расщепляет липопротеины и насыщенные ТГ, они являются субстратом для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Существенную роль в патогенезе дислипидемии играет постпрандиальная липемия (ПЛ), обусловленная задержкой клиренса насыщенных триглицеридами частиц после пищевой нагрузки жирами (см. рисунок). Нарушение обменного транспорта липидов на фоне ПЛ ведет к усиленной мобилизации эфиров холестерина в сосудистую стенку и формированию атерогенных пенистых клеток. ПЛ способствует раннему проявлению атеросклероза, в частности утолщению комплекса интима – медиа. До настоящего времени нет единой точки зрения относительно патофизиологических отличий в

развитии атеросклероза при СД и без такового. Имеющиеся данные указывают на то, что при СД развитие атеросклеротического процесса – более интенсивное. В исследовании PROCAM приведены данные, из которых следует, что при уровне ТГ 1,7–2,2 ммоль/л сердечно-сосудистый риск был в 2,6 раза выше, а при уровне > 2,2 ммоль/л – в 6 раз выше по сравнению с лицами, имевшими нормальные концентрации ТГ в крови.

Гипертриглицеридемию натошак стала рассматривают как независимый и важный фактор риска ИБС со середины 1990-х годов. Изучение роли ТГ как фактора риска развития ИБС связано с установлением взаимосвязи между уровнем ТГ и выраженностью атеросклеротического поражения венечных артерий.

Как правило, существует тесная корреляционная связь уровня ТГ в плазме крови с содержанием ХС ЛПВП – антиатерогенным фактором.

В исследовании [9] показано, что высокое содержание ХС ЛПНП имеет значение только на ранних стадиях заболевания, в то время как на поздних стадиях играет более важную роль повышенный уровень ТГ. Установлено, что ТГ могут оказывать повреждающее действие на систему гемостаза, угнетать фибринолиз и стимулировать коагуляцию [7, 13, 17, 22].

Метаанализ 17 популяционных исследований, включавших 46 000 мужчин и более 10 000 женщин, показал, что риск ССЗ возрастал при увеличении уровня ТГ и был выше на 14 % у мужчин и на 37 % у женщин.

Для характеристики дислипидемий предложена классификация D. Fredrickson (табл. 1).

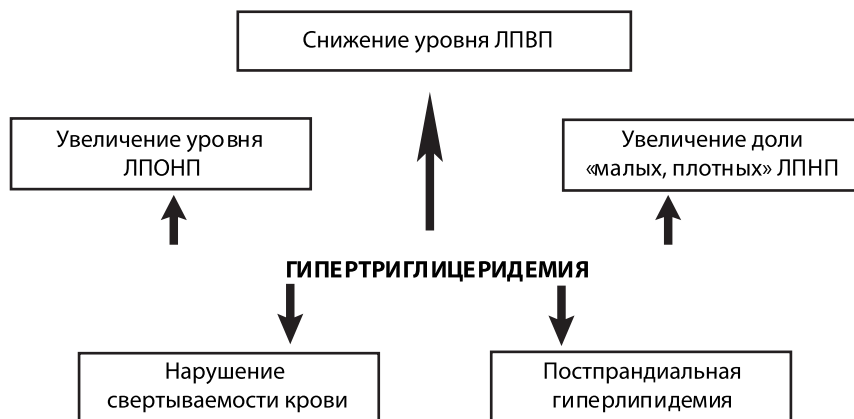


Рисунок. Атерогенные последствия гипертриглицеридемии.

Таблица 1  
Классификация дислипидемий D. Fredrickson (1970)

Фенотип	ОХС плазмы	ТГ	Изменения липидов	Атерогенность
I	Повышенный	Повышенный или нормальный	↑ ХМ	Неатерогенный фенотип
IIa	Повышенный	В норме	↑ ЛПНП	Высокая
IIb	Повышенный	Выше нормы	↑ ЛПНП и ЛПОНП	Высокая
III	Повышенный	Выше нормы	↑ ЛПНП	Высокая
IV	В норме	Выше нормы	↑ ЛПОНП	Умеренная
V	Повышенный	Выше нормы	↑ ХМ и ЛПОНП	Низкая

**Примечание.** ↑ – повышенная концентрация; ХМ – хиломикроны.

У лиц с нарушением углеводного и липидного обменов возможно возникновение различных форм ИБС – как болевых, так и безболевых. Клинически ИБС может проявляться как безболевой ишемией миокарда, так и приступами стенокардии (стенокардии напряжения), а при прогрессировании атеросклеротического процесса возникает стенокардия покоя.

Термин «безболевая ишемия миокарда» был введен в 1950 г. после сообщения P. Wood об отсутствии ангинозной боли у 26 из 100 обследованных пациентов.

По определению P. Cohn (1987), безболевая ишемия миокарда – это объективное проявление ишемии миокарда, устанавливаемое путем прямого или непрямого измерения функции левого желудочка, перфузии, метаболизма или электрической его активности, не сопровождающееся ангинозной загрудинной болью либо ее эквивалентами.

При наличии СД отмечают высокую частоту безболевых форм ИБС и ИМ (у 10–25 % больных). Безболевые формы ИМ у этих пациентов объясняют переходящими нарушениями метаболизма, перфузии и электрической активности миокарда, связанной с автономной кардионейропатией, которые не проявляются приступами стенокардии или ее эквивалентами в виде нарушений сердечного ритма или развития сердечной недостаточности.

Комбинацию высокого содержания ТГ и низкого уровня ХС ЛПВП наблюдают не только у лиц с СД 2-го типа, но и у пациентов с абдоминальным ожирением, что также ассоциируется с высоким риском ССЗ. Такая комбинация нарушений липидного состава может наблюдаться при чрезмерном употреблении спиртных напитков, а гипертриглицеридемия у них связана с увеличением уровня ХС ЛПОНП с/без хиломикронемии. Алкоголь ухудшает липолиз, особен-

но когда у пациента дефицит липопротеинлипазы, и это приводит к значительному увеличению уровня ТГ.

У трети пациентов с гипертриглицеридемией и сниженным содержанием ХС ЛПВП отмечают неалкогольный стеатогепатит. Токсическое действие различных фракций липидов, оксидантный стресс, цитокины и провоспалительные медиаторы приводят к жировому перерождению печени и неалкогольному стеатогепатозу.

Увеличение уровня ТГ может наблюдаться и у пациентов с заболеваниями почек. Основным механизмом повышения ТГ является усиление функции печени, при этом происходит увеличение синтеза альбумина в качестве компенсации почечного белкового истощения. При уремии наблюдают снижение липолиза, а также токсическое действие почечных метаболитов.

Гипертриглицеридемия может определяться при гипотиреозе, при котором обычно регистрируют увеличение содержания ХС ЛПНП и аутоиммунные нарушения, а также нарушения процессов липолиза.

Следует помнить о том, что и большое количество лекарственных средств может приводить к увеличению концентрации ТГ, например у пациентов, которым назначают антиретровирусную терапию, особенно ингибиторы протеаз. Ритонавир и лопинавир наиболее часто вызывают дислипидемию, липодистрофию и резистентность к инсулину.

Проведенное нами исследование [4] включало 222 пациента с ИБС. Из них 102 больных имели типичные приступы стенокардии, положительную велоэргометрическую пробу, эпизоды ишемии во время холтеровского мониторирования ЭКГ – они составили 1-ю группу. Во 2-ю группу вошли 120 пациентов с безболевой формой ИБС, с положительной велоэргометрической пробой и безболевыми эпизодами ише-

Таблица 2

Частота выявления аритмий сердца в зависимости от содержания ОХС и ТГ

Группы	ОХС ≤ 5,2 ммоль/л ТГ ≤ 2,3 ммоль/л	5,2 < ОХС < 6,5 ммоль/л ТГ > 2,3 ммоль/л	ОХС > 6,5 ммоль/л ТГ > 2,3 ммоль/л
I	7,7 %	36,4 %	20 %
II	4 %	15,4 %	11,5 %

Таблица 3

Оптимальные уровни липидов и липопротеинов (ЕОК, 2007)

Показатель	Оптимальные уровни	
ОХС	< 5,0 ммоль/л	< 190 мг/дл
ХС ЛПНП	< 3,0 ммоль/л	< 115 мг/дл
ХС ЛПВП	Мужчины > 1,0 ммоль/л Женщины > 1,3 ммоль/л	Мужчины > 40 мг/дл Женщины > 50 мг/дл
ТГ	< 1,7 ммоль/л	< 150 мг/дл

мии во время холтеровского мониторирования ЭКГ. Гиперхолестеринемия наблюдали в обеих группах у примерно одинакового числа больных – соответственно 66,6 и 59,2 %. Показатели ОХС составили в среднем (248,5±8,3) и (233,4±6,6) мг/дл, что на 19,6 и 14,3 % выше нормальных значений по рекомендациям АТР-III (2001). По содержанию ТГ группы существенно не различались – соответственно (209,8±7,4) и (189,7±7,4) мг/дл. Смешанная дислипидемия зарегистрирована у 36,1 и 26,1 % пациентов соответственно.

Достоверные различия между группами пациентов со стенокардией и с безболевым ишемией миокарда наблюдали относительно показателей ХС ЛПНП – соответственно (160,1±4,7) и (142,2±6,8) мг/дл, ХС ЛПОНП – (38,2±1,3) и (31,6±2,2) мг/дл. При этом содержание антиатерогенной фракции ХС ЛПВП у обследованных 2-й группы было несколько ниже – соответственно (58,2±2,3) и (50,5±1,2) мг/дл.

Анализируя результаты суточного мониторирования ЭКГ, установили наличие взаимосвязи между уровнями ОХС и ТГ, с одной стороны, и частотой определения эпизодов ишемии миокарда, глубиной и продолжительностью депрессии сегмента ST – с другой, а также с частотой выявления аритмий сердца (табл. 2) [3].

У обследованных с ИБС как с болевой, так и безболевым ишемией миокарда частота выявлений эктопических нарушений ритма возрастала при увеличении содержания не только ОХС, но и ТГ.

Связь гипертриглицеридемии с атеросклерозом в настоящее время можно объяснить следующими патогенетическими механизмами:

1. Некоторые обогащенные триглицеридами липопротеины, в частности ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, проникают в сосудистую стенку, накапливаются и оказывают атерогенное действие.

2. Метаболизм обогащенных ТГ липопротеинов связан с метаболизмом атерогенных ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. ХС ЛПНП появляются в плазме при уровне ТГ более 1,4 ммоль/л, при этом высокие уровни ТГ коррелируют с низким содержанием ХС ЛПВП.

3. Гипертриглицеридемия очень часто сочетается с другими факторами риска ССЗ, и такое сочетание может приводить к раннему развитию заболевания. При этом уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (150,0 мг/дл) считается маркером увеличенного сердечно-сосудистого риска.

Исходя из рекомендаций Канадской национальной образовательной программы по холестерину уровни ТГ было предложено разделить на четыре группы в контексте определения риска ССЗ:

- 1) нормальный (< 1,7 ммоль/л);
- 2) пограничный (1,7–2,3 ммоль/л);
- 3) высокий (2,3–5,6 ммоль/л);
- 4) очень высокий (> 5,6 ммоль/л).

Также в соответствии с четвертым пересмотром рекомендаций Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ (2007), врачам предложено ориентироваться на оптимальные целевые уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (табл. 3), а также коэффициента атерогенности – правило пятерки.

В рекомендациях Национальной образовательной программы по холестерину США упоминалось, что при концентрации ТГ > 1,7 ммоль/л терапия должна быть направлена на коррекцию уровня ХС ЛПНП в соответствии с риском развития ИБС у данного пациента. В табл. 4 представлена стратегия лечебных мероприятий у пациентов с повышенным уровнем ТГ [18]. Из нее следует, что медикаментозное лече-

Таблица 4  
Стратегия лечебных мероприятий у пациентов с повышенным уровнем ТГ

ТГ, ммоль/л	Лечебные мероприятия	Повторное тестирование, месяцы
< 2	Продолжить наблюдение. Необходимо проверить липидный профиль и проводить коррекцию уровня ХС ЛПНП.	6–12
2–5	1. Коррекция образа жизни: контроль массы тела, уменьшение потребления жиров, простых углеводов, снижение потребления алкоголя, увеличение физической активности. Необходимо контролировать липидный профиль и проводить коррекцию ХС ЛПНП. 2. Лечение вторичных факторов: при СД контролировать гликемический профиль; провести коррекцию лечения и назначить препараты, которые не влияют на липидный профиль. 3. При необходимости рассмотреть фармакологическое лечение: снизить уровень ХС ЛПНП назначением статинов; применять $\omega$ -3-ПНЖК в виде морепродуктов или лекарственных препаратов; никотиновая кислота в пролонгированной форме.	3–6
5–10	4. Более интенсивно проводить мероприятия, описанные в пунктах 1–3, а также: ХС ЛПНП можно не оценивать при уровне ТГ > 5 ммоль/л; информативным может быть определение уровня apoB. 5. Назначить терапию фибратами: безафибрат по 400 мг/сут; фенофибрат (липидил микро в дозе 200 мг/сут, липил супра в дозе 160 мг/сут, липидил EZ по 145 мг/сут, гемфиброзил (лопид) по 600–1200 мг/сут).	2–3
≥ 10	6. Более интенсивно проводить мероприятия, описанные в пунктах 1–3. При клинике острого панкреатита: обезжиренная диета (10–15 % жиров от общей калорийности пищи); отказ от приема алкоголя; инсулин для нормализации уровня глюкозы в крови; госпитализация пациента (парентеральное питание, плазмозамещающая терапия малоэффективна). 7. Начать терапию фибратами под контролем биохимии крови. 8. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением.	1–2

ние гипертриглицеридемии необходимо начинать с одного лекарственного препарата в комбинации с коррекцией диеты.

Немедикаментозное лечение пациентов с гипертриглицеридемией должно быть направлено на уменьшение массы тела, общей калорийности пищи, употребления жиров и углеводов (то есть продуктов с высоким гликемическим индексом). Следует ограничить потребление алкоголя. При тяжелой гиперхиломикронемии необходимо снизить потребление жиров в общем объеме пищи до 10–15 % (примерно 15–20 г/сут) с ограничением насыщенных, ненасыщенных и комбинированных жиров. Количество жиров, в том числе и насыщенных, в суточном рационе не должно превышать соответственно 30 и 7 %.

Согласно существующим рекомендациям, первичную и вторичную профилактику атеросклероза у большинства пациентов следует начинать с назначения статинов [14, 16]. Статины снижают уровень ХС ЛПНП, могут уменьшить содержание в крови атерогенных ТГ и повышать концентрацию антиатерогенного ХС ЛПВП. Однако следует помнить, что не все

статины в одинаковой степени оказывают влияние на ТГ и ХС ЛПВП, то есть существует взаимосвязь, как с типом статина, так и дозой.

При назначении статинов следует ориентироваться на величину сердечно-сосудистого риска пациента, определяемого по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Сердечно-сосудистый риск менее 5 % рассматривают как низкий, 5–10 % – как высокий, а более 10 % – очень высокий.

В настоящее время уровни ТГ > 1,7 ммоль/л и ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин расценивают как маркеры повышенного сердечно-сосудистого риска [14]. Следует отметить, что к настоящему времени еще нет достаточной информации, устанавливающей, какие значения ХС ЛПВП следует рассматривать в качестве целевых для успешной профилактики атеросклероза. В исследовании ФАРВАТЕР [1] при назначении аторвастатина (аторис, КРКА, Словения) наблюдали достоверное снижение ТГ – на 18–21 % при дозе 10 мг/сут и 15–28 % при дозе 20 мг/сут, а через 12 нед отмечали увеличение содержания ХС ЛПВП.

Розувастатин – один из немногих статинов, который активизирует синтез основного белка ЛПВП – аполипопротеина А1, участвует в системе обратного транспорта холестерина, детерминируя акцепцию «плохого» холестерина из клеток [2, 6].

В настоящее время проводится большая программа GALAXY (более 65 тыс. участников), которая включает 22 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследования по изучению клинических и морфофункциональных возможностей розувастатина, а также его переносимости и безопасности [21]. Эта программа позволит ответить на многие нерешенные и спорные вопросы, касающиеся терапии статинами.

Совместимость, безопасность, эффективность, переносимость и побочные реакции при назначении статинов подробно освещены в литературе [5, 25].

Назначение двух и более липидоснижающих препаратов возможно при тяжелой гипертриглицеридемии и резистентности к монотерапии и диете, под контролем креатинина, креатининкиназы и трансаминаз.

Кроме статинов, на уровень ТГ оказывает влияние никотиновая кислота: ее прием до 3 г/сут может снизить концентрацию ТГ на 45 %, повысить ХС ЛПВП на 25 % и уменьшить ХС ЛПНП на 20 %. Однако ее отрицательные побочные эффекты минимизируют как стартовую дозу, так и применение в клинической практике.

Основной медикаментозного лечения гипертриглицеридемии являются производные фиброевой кислоты (гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат), которые теоретически имеют ряд преимуществ при коррекции нарушений липидного обмена. Фибраты могут снижать содержание ТГ в плазме крови на 50 % и повышать уровень ХС ЛПВП до 20 %, но при этом в исследовании FIELD показано, что снижение частоты конечных сердечно-сосудистых точек было незначительным – на 16 % и наблюдали увеличение частоты некардиальной смерти. Фибраты имеют сложный механизм действия и влияют на синтез и катаболизм липидов, обогащенных ТГ.

Фибраты, влияя на уровень ТГ, значительно снижают риск ССЗ. Фибраты являются амфипатическими карбоксильными кислотами, дериватами фиброевой кислоты – агонистами рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом

(PPAR). Эти рецепторы располагаются не на мембране, а в цитоплазме различных клеток. При их активации происходят изменения регуляции ряда генов (их транскрипции, трансактивации, трансрепрессии), что ведет к изменениям метаболизма. Выделяют несколько форм этих рецепторов: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , PPAR $\beta/\delta$ .

Фибратам присущи как липидные, так и нелипидные эффекты. Среди липидных эффектов наиболее значимы: существенное снижению уровней ТГ (вследствие увеличения их распада, ускоренная транспортировка, уменьшение их образования), увеличение содержания ХС ЛПВП и снижение концентрации ХС ЛПНП, в первую очередь, за счет увеличения размера частиц.

Результаты расширенных испытаний фибратов (BIP-Bezafibrate Infarction Prevention study, HHS-Helsinki Heart Study, VA-HIT-Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention and Trial, FIELD Intervention and Event Lowering in Diabetes) показали, что применение фибратов у пациентов с инсулинорезистентностью, СД-2-го типа, метаболическим синдромом может быть достаточно эффективным.

Как правило, терапия фибратами хорошо переносится, такие побочные эффекты, как гепатит и миозит, возникают редко. Наиболее частыми побочными эффектами являются гастроэнтерологические симптомы (5 %). Не исключена провоцирующая роль фибратов (клофибрата) в развитии желчекаменной болезни. При назначении фибратов и статинов риск нарушения функции печени и развития миопатии существенно возрастает.

Риск развития миопатии при использовании статинов составляет 0,12 %, а при использовании комбинации статинов с фибратами (гемфиброзилом) – 0,22 %, в то же время взаимодействие с другими производными фиброевой кислоты (фенофибратом) не доказано.

Следует помнить, что фибраты потенцируют действие варфарина. Среди серьезных нежелательных реакций на фибраты – холестаза, повышение уровня печеночных трансаминаз, нарушения функции печени, описаны случаи развития панкреатита.

В настоящее время продолжают изучать взаимодействие фибратов со статинами в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in diabetes), предварительные результаты которого были доложены в марте 2010 г. в Атланте.

В европейских странах фенофибрат применяют преимущественно у больных с повышенным уровнем триглицеридов и высоким риском развития панкреатита. Несмотря на то, что проведенное ранее исследование FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) также показало отсутствие дополнительных преимуществ использования фенофибрата, в большинстве стран Европы фибраты продолжают назначать больным с уровнем ТГ выше 200 мг/дл, и при этом большинство врачей считает, что своими действиями они приносят пользу пациентам. Несостоятельность подобной клинической концепции подтвердило исследование ACCORD. Вместе с тем при анализе подгрупп было обнаружено, что при высоком уровне ТГ (выше 284 мг/дл) и низком уровне ХС ЛПНП (менее 29,5 мг/дл) отмечали позитивные эффекты дополнительного назначения фибрата.

Согласно медицинским требованиям, в США для начала терапии фенофибратом средний уровень ТГ у пациента должен быть 302 мг/дл (3,4 ммоль/л). В исследовании ACCORD-Lipid он составлял 162 мг/дл (1,8 ммоль/л). В подгруппе пациентов с уровнем ТГ 204 мг/дл (2,3 ммоль/л) и выше отражена реальная необходимость использования фибратов. По мнению Eugene Sun (2010), «хотя, первичная конечная точка исследования и не была достигнута, но были продемонстрированы несомненные преимущества в заранее определенной подгруппе пациентов с высокими уровнями ТГ и низкими – ЛПВП». У данных пациентов лечение фенофибратом в комбинации с симвастатином снизило количество сердечных приступов, инсультов и смертность от ССЗ на 31 % по сравнению с монотерапией симвастатином.

В обнародованных результатах исследования ACCORD также было отмечено, что добавление фенофибрата к терапии симвастатином не приводит к улучшению клинического течения заболевания у изучаемой категории пациентов. В комментариях авторы указали, что не рассматривают результаты данного исследования как негативные – оно просто не выявило преимуществ применения исследуемых препаратов по сравнению с существующими терапевтическими стандартами.

Важный вывод, который позволили сделать результаты ACCORD и других аналогичных исследований, заключается в том, что у больных СД 2-го типа в реальной клинической практике

должны использоваться индивидуально подобранные клинические цели – как для контроля уровня артериального давления, так и для снижения уровня глюкозы крови или коррекции дислипидемии.

Ценным результатом исследования ACCORD является доказательство хорошей переносимости комбинации фенофибрата со статином.

Фенофибрат в процессе метаболизма не является субстратом цитохрома СYP3A4, что обуславливает его безопасность при сочетании со статинами. Комбинированная липидоснижающая терапия статинами и фибратами признана целесообразной для коррекции дислипидемий при СД, метаболическом синдроме, так как имеет преимущества для достижения целевого уровня липидных фракций.

Кроме фибратов, снижают уровень ТГ ингибиторы поглощения холестерина (эзетимиб). По данным недавно проведенных исследований, комбинация фибратов и эзетимиба безопасна и эффективна у пациентов с повышенными уровнями ТГ и ХС ЛПНП.

Также следует отметить, что уже есть новое лекарственное средство, антагонист каннабиноидных рецепторов 1-го типа – римонабан, который подавляет чувство голода. Его эффективность оценивали в четырех двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях: было показано не только снижение массы тела с нормализацией показателей различных метаболических процессов, но и снижение уровня ТГ.

Имеются данные доказательной медицины, полученные в метаанализе исследования CISSI-Prevenzione, о снижении на 23 % риска общей и на 32 % – сердечно-сосудистой смертности при применении высококонцентрированных этиловых эфиров  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – эйкозапентаеновой, докозагексаеновой.

В исследовании CISSI уже на ранних этапах было выявлено существенное уменьшение количества случаев внезапной смерти у лиц, перенесших ИМ. Назначение этого препарата в течение 1 года у 1000 больных, перенесших ИМ, позволило сохранить жизнь 6 пациентам. Исследователи считают, что этот эффект, возможно, связан с антиаритмогенным действием  $\omega$ -3-ПНЖК.

Механизмы позитивного влияния на прогноз  $\omega$ -3-ПНЖК многогранны. Условно выделяют две

группы эффектов. Первую из них, по мнению T. Psota и соавторов (2006), составляют те, которые обуславливают увеличение электрической стабильности миокардиоцитов: снижение риска образования аритмогенного субстрата, повышение порога образования опасных для жизни желудочковых нарушений ритма и, как следствие, уменьшение риска внезапной сердечной смерти. При этом следует отметить, что  $\omega$ -3-ПНЖК не является собственно антиаритмическим средством. Вторая группа эффектов  $\omega$ -3-ПНЖК: противовоспалительное, антитромбоцитарное действие, снижение уровня ТГ.

Высокоочищенные  $\omega$ -3-ПНЖК хорошо переносились больными, включенными в исследование GISSI-Prevention, прекращение лечения в связи с побочными явлениями, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдали у 3,8 % пациентов.

Но уже имеются данные экспериментальных исследований Мичиганского университета (J. Fenton, 2010), что потребление докозагексаеновой кислоты – одной из  $\omega$ -3-ПНЖК – следует ограничивать лицам, страдающим хронической патологией, в частности воспалительными заболеваниями кишечника, так как в эксперименте под воздействием высоких доз рыбьего жира у экспериментальных мышей развивался рак толстой кишки. Приведенные данные свидетельствуют о том, что  $\omega$ -3-ПНЖК можно назначать как дополнение к базовой терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (внезапной смерти) у пациентов после перенесенного ИМ. Но окончательное решение вопроса о назначении  $\omega$ -3-ПНЖК больным с хроническими формами ИБС нуждается в дальнейшем изучении.

У части пациентов гиперлиппротеинемия I типа обусловлена дефицитом липопротеинлипазы. Так, в некоторых областях Восточного Квебека распространенность заболевания связана с наследственным дефицитом липопротеинлипазы и составляет 1 случай на 5 тыс. человек. У таких больных в качестве метода лечения представляет интерес генотерапия. У пациентов с наследственной хиломикронемией при соблюдении диеты и лечении уровень ТГ остается высоким, на границе 10 ммоль/л, поэтому генотерапия, использующая «полезный» аллель липопротеинлипазы, может стать довольно эффективным методом лечения.

Таким образом, лечение ИБС у лиц с СД, метаболическим синдромом, с высоким уровнем ТГ и низким содержанием ХС ЛПВП требует дифференцированного подхода, назначения препаратов патогенетической направленности, улучшающих липидный профиль.

Приведенные в этой статье данные, а также значительное количество крупных клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что устранение гиперхолестеринемии и снижение уровня ХС ЛПНП у лиц с ИБС даже ниже нормальных значений не всегда приводит к предотвращению прогрессирования атеросклероза.

Поэтому при прогрессировании атеросклеротического процесса целесообразно воздействовать и на другие сопутствующие механизмы атеросклероза, так как значимость благоприятного повышения уровня ХС ЛПВП для снижения сердечно-сосудистого риска уже доказана и известна.

## Литература

1. Аронов Д.М. Широкое применение статинов – основа вторичной профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний // *Consilium Medicum*. – 2010. – Т. 4. – № 11. – С. 8-12.
2. Бубнова М.Г. Профилактика атеросклероза: цели гиполипидемической терапии и реальные возможности розувастатина // *Consilium Medicum*. – 2010. – Т. 4. – № 11. – С. 13-19.
3. Бугаенко В.В., Лутай М.И., Ломаковский А.Н. и др. Частота выявления нарушений ритма у больных ИБС с болевой и безболевой ишемией миокарда // *Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування. Пленум правління Асоціації кардіологів України*. – 2005. – С. 106-107.
4. Бугаенко В.В., Лисенко А.Ф., Ломаковский А.Н. Особенности нарушений липидного обмена у больных с ишемической болезнью сердца со стабильной и безболевой стенокардией // *Укр. кардіол. журн.* – 2010. – Додаток № 2. – С. 71.
5. Бугаенко В.В., Товстуха В.В. Статины: совместимость и безопасность при лечении больных с ишемической болезнью сердца // *Укр. кардіол. журн.* – 2010. – № 5. – С. 82-90.
6. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления // *Укр. кардіол. журн.* – 2010. – № 3. – С. 7-35.
7. Маньковский Б.Н., Соколова Л.К. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете // *Укр. мед. часопис*. – 1999. – № 1. – С. 5-15.
8. Рудик Ю.С. К вопросу о клинической безопасности статинов в клинической практике // *Серце і судини*. – 2010. – № 4. – С. 5-17.
9. Сумароков А.Б. Ишемическая болезнь сердца и начальный атеросклероз экстракраниальных сосудов // *Кардиология*. – 1996. – № 12. – С. 72-89.
10. Balkou B., Shipley M., Jarrett R. J. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic me // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 360-367.
11. Barret Connor E.M. Does hyperglycemia really cause coro-



- nary heart disease? // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 1620-1623.
12. Bruckert E., Baccara-Dinet M., Eschwege E. Low HDL-cholesterol is common in European type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidaemia: data from a pan-European survey // *Diabet Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 388-391.
13. Daae L.N., Vierult P., Landaas S. et al. Cardiovascular risk factors: interactive effect of lipids, coagulation and fibrinolysis // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1993. – Vol. 215. – P. 19-27.
14. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Eur. J. Cardiovasc. Prevention and Rehabilitation.* – 2007. – Vol. 4 (Suppl. 2).
15. Gans R.O., Donker A.J.M. Insulin and blood pressure regulation // *J. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 229 (Suppl. 735). – P. 49-64.
16. Cerundu S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart ASSOCIATION. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 227-239.
17. Hoffiner S.M. Lipoprotein (a) and diabetes. An update // *Diabetes Care.* – 1993. – № 16. – P. 835-843.
18. Johansen C.T., Wang J., Lanktree M.B. et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 684-687.
19. Pyorala K., Pederson T.R., Kjekshus J. et al., for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary artery disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 614-620.
20. Sazonov V., Beetsch J., Phatak H. et al. Association between dislipidemia and vascular events in patients treated with statins: Report from the UK General Practice Research Database // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 208. – P. 210-216.
21. Scbuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2007. – Vol. 5. – P. 177-192.
22. Schneider D.J., Nordt T.K., Sobel B.E. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients // *Diabetec.* – 1993. – Vol. 42. – P.1-7.
23. Stampfer M.J., Krauss R.M., Jing A. et al. A prospective study of trygliceride level, lowdensity lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – P. 882-888.
24. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Join National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446.
25. Van Ganse E., Laforest L., Burke T. et al. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1671-1681.

Поступила 25.01.2011 г.

## Hypertriglyceridemia, goals of lipid-lowering therapy

V.V. Bugayenko, V.V. Tovstukha

*A lot of convincing evidence has been accumulated to date showing further progression of atherosclerotic process even when optimal levels of total serum cholesterol have been reached in some patients. This suggests that the process of atherogenesis is not only determined and depends on hypercholesterolemia. It has been shown that low levels of high density lipoproteins (HDL) and increased levels of triglycerides are also associated with increased risk of cardiovascular complications. According to the recommendations for primary and secondary prevention of atherosclerosis, aspects of efficiency, compatibility, safety and tolerability of statins, fibrates and omega-3 polyunsaturated fatty acids are reviewed.*